

**Treball Recerca Convocatòria Setembre 2010**

**Títol: INFLUÈNCIA DEL TABAC EN LA RESPOSTA A  
AZATIOPRINA EN MALALTIA INFLAMATÒRIA INTESTINAL  
CORTICODEPENENT**

**Autor: Silvia Carrión Bolorino**

MIQUEL ANGEL GASSULL I DURO director de l'Institut en Ciències de la Salut  
Germans Trias i Pujol,

FA CONSTAR,

que el treball titulat “**INFLUÈNCIA DEL TABAC EN LA RESPOSTA A  
AZATIOPRINA EN MALALTIA INFLAMATÒRIA INTESTINAL  
CORTICODEPENENT**” ha estat realitzat sota la meva direcció per la llicenciada  
**Sílvia Carrión i Bolorino**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball  
d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna (curs  
2009-2010), a la convocatòria de **Setembre**.

Barcelona, a 26 d'agost de dos mil deu.

EUGENI DOMÈNECH I MORRAL, Cap de Secció de Gastroenterologia i tutor de residents del servei d'Aparell Digestiu de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona,

FA CONSTAR,

que el treball titulat “**INFLUÈNCIA DEL TABAC EN LA RESPOSTA A AZATIOPRINA EN MALALTIA INFLAMATÒRIA INTESTINAL CORTICODEPENENT**” ha estat realitzat sota la meva direcció per la llicenciada **Sílvia Carrión i Bolorino**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna (curs 2009-2010), a la convocatòria de **Setembre**.

Barcelona, a 26 d'agost de dos mil deu.

<b>ÍNDEX</b>	<b>Pàgines</b>
Resum	5
Introducció:	
• Característiques generals de la malaltia inflamàtoria intestinal	6
• Eficàcia dels esteroides	9
• Tractament immunosupressor amb tiopurines a la malaltia inflamàtoria intestinal	10
• Efecte del tabac en la malaltia inflamàtoria intestinal	13
Objectius:	
• Objectiu general	16
• Objectius específics	16
Material i mètodes	
• Pacients	17
• Dades clíniques registrades	18
• Anàlisi estadística	19
Resultats	19
Discussió	24
Bibliografia	29
Comunicacions i publicacions derivades de l'estudi	39

## **RESUM**

Disposem d'evidència sobre la influència negativa del tabac en la malaltia de Crohn i el seu efecte positiu en la Colitis ulcerosa. Per altra banda, no s'ha avaluat una potencial interacció entre el tabaquisme i la resposta a determinats fàrmacs. En el present treball hem avaluat l'eficàcia de les tiopurines en la malaltia inflamatòria intestinal corticodepenent, en relació a l'existència d'hàbit tabàquic a l'inici del tractament i la seva influència en el seguiment dels pacients amb resposta inicial al fàrmac, valorant la necessitat de teràpies de rescat o de tractament quirúrgic durant la seva evolució segons l'hàbit tabàquic.

## INTRODUCCIÓ

### *Característiques de la Malaltia inflamatòria intestinal*

El terme malaltia inflamatòria intestinal (MII) inclou una gran varietat de presentacions i manifestacions clíniques, presentant com a nexa comú una inflamació crònica del tub digestiu a diferents nivells. Actualment, el terme MII inclou tres entitats: la malaltia de Crohn (MC), la colitis ulcerosa (CU) i la colitis indeterminada. La cronicitat en el curs clínic de la MII, consisteix en alternar èpoques d'inactivitat inflamatòria o quiescència, que s'anomenen com fases de *remissió*, amb períodes d'activitat clínica de diferents intensitats que es denominen *brots* o *recidives*.

Actualment es desconeix l'etiologia de la MII, acceptant-se com a teoria més probable una disregulació de la resposta immune de l'hoste front a la flora bacteriana intestinal i altres antígens intraluminals en subjectes susceptibles genèticament, donant lloc al dany tissular intestinal <sup>[1]</sup>. Diversos factors ambientals s'han associat a la MII, entre els que es troben el tabaquisme, la dieta, els medicaments, la localització geogràfica, l'estatus social, l'estrès, els microorganismes, la permeabilitat intestinal i l'apendicectomia <sup>[2]</sup>, sent el tabac un dels factors que ha demostrat una associació definitiva de forma repetida, mostrant un efecte perjudicial en la MC i protector en la CU <sup>[3]</sup>.

El diagnòstic de la MII es basa en la coexistència de determinades característiques clíniques, endoscòpiques, radiològiques, histològiques i en l'evolució de la malaltia a llarg del temps. Algunes diferències en aquests criteris conduiran al diagnòstic diferencial entre MC i CU (**Taula 1**) <sup>[4]</sup>.

**Taula 1:** Diferències entre la colitis ulcerosa i la malaltia de Crohn

<i>Colitis Ulcerosa</i>	<i>Malaltia de Crohn</i>
Afectació del recte	Afectació recte amb menor freqüència
Major o menor extensió còlon	Qualsevol segment de boca a anus
Afectació en continuïtat i simètrica	Afectació segmentària i asimètrica
Afectació mucosa	Afectació transmural
Engruiximent capa muscular	Afectació greix mesentèric
No habitual estenosis ni fístules	Estenosis i fístules probables
Malaltia perianal poc freqüent	Malaltia perianal
Rarament abscessos	Abscessos intraabdominals
Pèrdua patró vascular, edema, úlceres	Úlceres serpiginoses, empedrat
Histologia: <ul style="list-style-type: none"><li>- abscessos a criptes</li><li>- lesions contínues</li><li>- distorsió arquitectura</li><li>- depleció de mucina</li></ul>	Histologia: <ul style="list-style-type: none"><li>- granulomes no caseïficans</li><li>- lesions discontinües</li><li>- fibrosi</li><li>- agregats limfoides</li></ul>

La MC és clínicament molt heterogènia amb una important varietat demogràfica, clínica i fenotípica, el que ha obligat a subclassificar els pacients en funció de la edat a l'inici, la localització i el comportament de la malaltia amb connotacions pronòstiques diferents en cada grup. La classificació de Montreal de la MC acceptada pel grup de consens al Congrés Mundial de Gastroenterologia del 2005 és considerada de gran utilitat tant a la pràctica clínica habitual com per la recerca clínica (**Taula 2**) <sup>[5]</sup>.

En la CU, la classificació es fonamenta en l'extensió màxima endoscòpica al llarg del seguiment clínic. Això influencia tant el tractament mèdic com el pronòstic (**Taula 3**) <sup>[6]</sup>.

**Taula 2.** Classificació de Montreal (5)

<i>Edat al diagnòstic (A)</i>	
A1 : <16 anys	
A2: 17-40 anys	
A3: >40 anys	
<i>Localització (L)</i>	<i>GI modificada (L4)</i>
L1: ili terminal	L1 + L4
L2: còlon	L2 + L4
L3: ileo-còlic	L3 + L4
L4: gastrointestinal (GI) alta	
<i>Patró (B)</i>	<i>malaltia perianal modificada (p)</i>
B1: No penetrant no estenosant	B1p: B1 + malaltia perianal
B2: Estenosant	B2p: B2 + malaltia perianal
B3: Penetrant	B3p: B3 + malaltia perianal

**Taula 3.** Classificació de la Colitis Ulcerosa (6)

E1: <i>Proctitis ulcerosa</i>	Malaltia limitada a recte o com a màxim a la unió recto-sigmoide
E2: <i>CU esquerra</i>	L'afectació s'extén fins a angle esplènic
E3: <i>CU extensa</i>	Inflamació més enllà d'angle esplènic

Actualment, l'objectiu del tractament mèdic en la MII és el d'aconseguir la major eficàcia (inducció de la remissió, prevenció de la recidiva, millora de la qualitat de vida i obtenir la curació mucosa) amb el mínim risc (menors efectes secundaris dels tractaments i reducció de les complicacions de la malaltia). Les estratègies terapèutiques actuals han d'aconseguir una ràpida inducció de la remissió acompanyada del seu manteniment, evitant d'aquesta manera les complicacions posteriors. Dins les teràpies d'inducció de la remissió actualment disposem del tractament amb aminosalicilats,



esteroides, ciclosporina i els tractaments biològics. Com a tractament de manteniment disposem del tractament amb aminosalicilats, immunomoduladors (tiopurines, metotrexat) i els agents antiTNF.

### ***L'eficàcia dels esteroides en la MII***

Els esteroides són el principal agent terapèutic ja sigui de forma oral com a parenteral en el tractament dels brots moderats i greus tant de la MC com la CU <sup>[7,8]</sup>. El seu ús com a teràpia de manteniment de la remissió no està justificat ni en els malalts amb CU ni en MC.

Tot i el seu ús freqüent, el seu mecanisme d'acció no es coneix amb exactitud.

De forma general, redueixen la permeabilitat vascular, disminueixen la vasodilatació i la infiltració del neutròfils que es dona en la resposta inflamatòria aguda i en els processos inflamatoris més tardans, reduint la proliferació vascular, la producció de fibroblasts i el dipòsit de col·lagen <sup>[9]</sup>. S'han observat altres efectes com el bloqueig de la via de l'àcid araquidònic, inhibició de la funció leucocitària amb descens de monòcits i limfòcits circulants per la seva redistribució en els òrgans limfoides, reducció dels macròfags activats en el teixit inflammat i augment del número de neutròfils circulants per demarginació o moviment fins la superfície endotelial, reduint el número dels mateixos amb capacitat d'emigrar als teixits inflamats i inhibició de l'alliberació de citoquines proinflamatòries <sup>[10,11,12]</sup>.

Però no tots els malalts amb MII requeriran corticoides per tractar la seva malaltia. En un estudi realitzat per Faubion i col·laboradors al 2001, menys del 50% del malalts amb MII necessitaran esteroides sistèmics durant l'evolució de la seva malaltia i d'aquests, el 84% presentaran una resposta terapèutica inicial satisfactòria i un 16% no respondran al tractament, necessitant d'altres tractaments mèdics o quirúrgics. D'aquests pacients amb

resposta inicial, el 28% de malalts amb MC i el 22% amb CU compliran criteris de *corticodependència*, és a dir, presentaran impossibilitat de disminuir la dosi d'esteroides per sota de 10 mg de prednisolona o equivalent després de 3 mesos d'haver-los iniciat sense presentar simptomatologia o presentaran un brot en els 3 mesos posteriors d'haver-los aturat <sup>[13]</sup>.

### ***Tractament immunosupressor amb tiopurines a la malaltia inflamatòria intestinal***

Actualment les tiopurines (l'azatioprina (AZA) i el seu metabòlit 6-mercaptopurina (MP) són els fàrmacs immunomoduladors més freqüentment utilitzats en la MII, sent administrats en un 16% dels malalts amb MII durant la seva evolució <sup>[14]</sup>.

L' AZA es reduïda a MP per un mecanisme no enzimàtic, sent metabolitzada principalment per tres rutes enzimàtiques competitives: la hipoxantina fosforiboxil transferasa (HPRT), la inosina monofosfat deshidrogenasa (IMPDH) i la guanosina monofosfat sintetasa, transformant la MP en nucleòtids de tioguanina (TGN), metabòlits actius principals. La incorporació de TGN en l'ADN dels limfòcits és considerat actualment com el principal mecanisme de la citotoxicitat de les tiopurines. Els altres dos enzims involucrats en el metabolisme de les tiopurines són la xantina oxidasa (XO), que afavoreix l'oxidació a metabòlits inactius eliminats pels ronyons, i la tiopurina metiltransferasa (TPMT), que catalitza la metilació de MP a 6-metil-mercaptopurina (MP) (**Figura 1**) <sup>[15]</sup>.

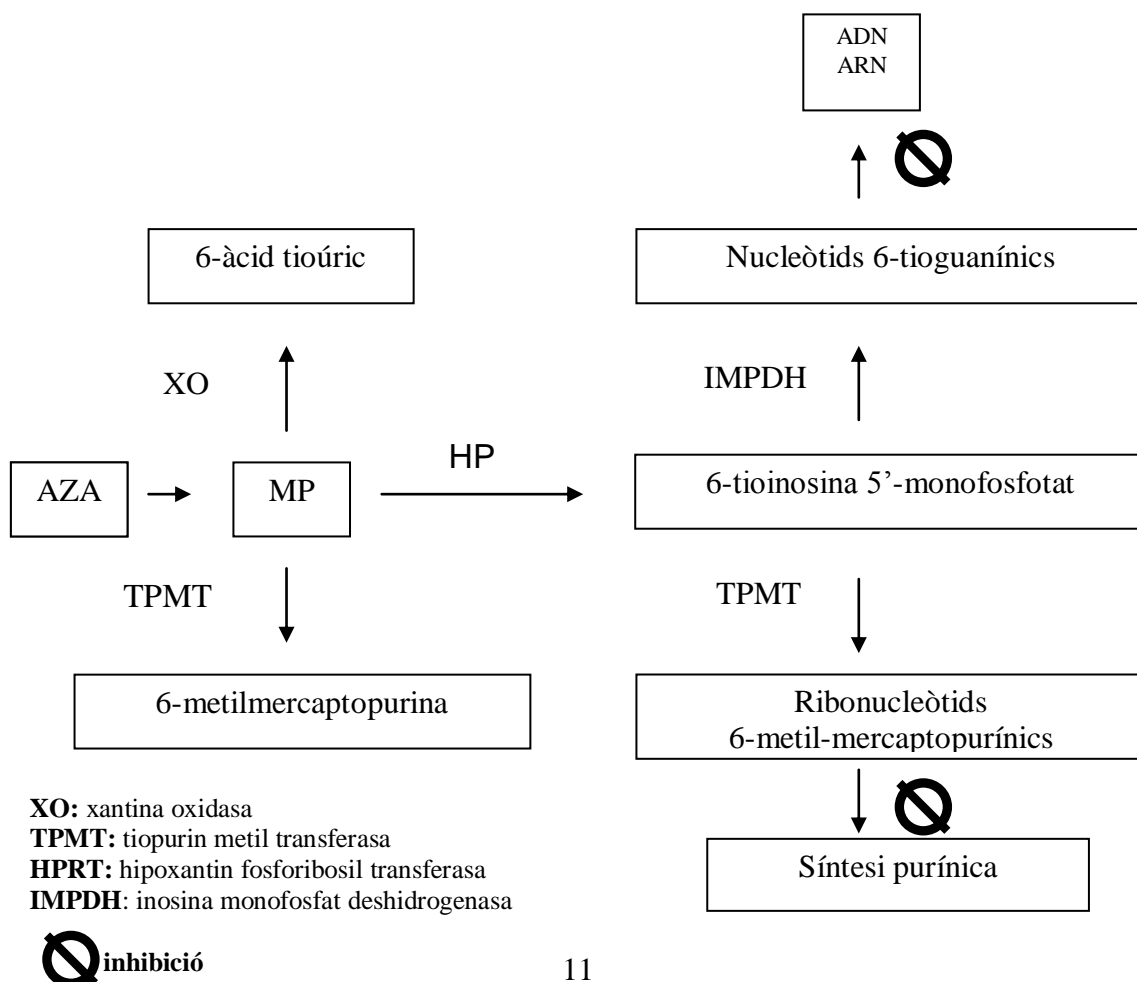
Les indicacions actuals de les tiopurines en la MII són el manteniment de la remissió en CU i MC corticodepenents <sup>[16,17,18,19]</sup> i també després de resposta a agents antiTNF o ciclosporina en brots refractaris a esteroides. També s'accepta el seu ús en la prevenció de la recurrència postquirúrgica en els pacients amb MC, en pacients amb MC

fistulitzant, en la prevenció del retard de creixement en nens amb malaltia activa i en la reservoritis crònica refractària al tractament antibiòtic i/o esteroide <sup>[20]</sup>.

La dosi actual recomanada es de 2,5 mg/Kg/dia d'AZA i 1,5 mg/Kg/dia de 6-MP <sup>[21]</sup> i donat que son fàrmacs d'inici lent d'acció, la seva resposta no pot ser avaluada abans dels 3-6 mesos. La durada del tractament no està establerta però es recomana una durada mínima de 4-5 anys o fins i tot mantindre-ho de forma indefinida.

L'evidència de l'eficàcia del tractament amb tiopurines en la MC corticodepenent ve recolzada pel metanàlisi realitzada per Pearson i col·laboradors i publicada per la Cochrane Library i que mostra la superioritat de l'AZA en front del placebo per induir la remissió en pacients corticodepenents, obtenint una taxa de resposta del 71% enfront del 55% amb placebo i del 51% amb MP <sup>[16]</sup>. La inferioritat de la resposta de la MP es justifica per l'ús de dosis baixes (50 mg/dia) en l'únic estudi realitzat al respecte <sup>[22]</sup>.

**Figura 1.** Metabolisme de l' Azatioprina



L'evidència sobre l'eficàcia de les tiopurines en malalts amb CU corticodepenents fins fa pocs anys, venia recolzada únicament per treballs retrospectius i observacionals, amb resultats que suggerien la seva eficàcia i seguretat per mantenir la remissió clínica [23,24,25,26]. Al 2004, Mantzaris i col·laboradors, van comparar l'efecte de l'administració d'AZA en monoteràpia versus la teràpia combinada d'AZA amb olsalazin, objectivant una remissió clínica i endoscòpica significativa i similar en els dos grups tot i que una pitjor adherència al tractament en els malalts amb teràpia combinada [27]. Però no és fins al 2006 que es publica el primer estudi que compara l'eficàcia d'AZA amb 5-ASA en malalts corticodepenents, realitzat per Ardizzone i col·laboradors, obtenint 53% de remissió clínica i endoscòpica en els pacients tractats amb AZA (2 mg/Kg/dia) respecte al 19% dels tractats amb 5-ASA (3,2 gr/dia) ( $p=0,006$ ) [18].

L'eficàcia clínica dels immunomoduladors tiopurínics està limitada per l'aparició d'efectes adversos que obliguen a la retirada del tractament fins en un 15-30% dels malalts. Aquests efectes adversos poden ser de dos tipus, idiosincràtics o al·lèrgics i els dosi-depenents [28]. Entre els primers els més freqüents són les nàusees i vòmits (10-15%), el rash (2%), pancreatitis (2-5%) i les artràlgies o la febre (<1%). L'efecte secundari dosi-depenent més important és la mielosupressió, sent greu en un 1,2% dels casos i relacionada amb la mutació doble dels al·lels que codifiquen l'enzim TPMT. Aquest efecte també es pot donar en pacients heterozigots (11% dels pacients) desenvolupant-se de forma lenta i desapareixent amb la reducció de la dosi del fàrmac o amb la seva retirada [29].

L'hepatotoxicitat s'ha descrit tant com a efecte al·lèrgic com a depenent de la dosi.

### ***L'efecte del tabac en la malaltia inflamatòria intestinal***

De tots els factors que influeixen en el desenvolupament i l'evolució de la MII, un dels més ben estudiats és el de l'efecte del tabac. Fa més de 25 anys del primer estudi publicat, on s'observava l'associació entre l'estatus no-fumador i el desenvolupament de CU <sup>[30]</sup>, seguit dos anys més tard d'un estudi que mostrava que els pacients amb MC eren amb més freqüència fumadors <sup>[31]</sup>. Des de llavors, són múltiples els estudis epidemiològics que han reforçat aquesta associació negativa per a la MC i positiva per a la CU, recollits tots ells en dues meta-anàlisis, l'última publicada al 2006, que confirmen aquesta observació <sup>[32]</sup>.

El perquè d'aquesta relació no és coneguda i part de l'interès del seu estudi radica en que del seu coneixement es podrien aclarir alguns dels factors etiopatogènics a on divergeixen les dues malalties i que podrien donar lloc a alternatives terapèutiques.

El fum del tabac està compost per més de 4000 substàncies amb efectes tòxics, i de tots ells, la nicotina és el factor més estudiat i el que es relaciona d'una manera més directa amb l'efecte negatiu o positiu del tabac <sup>[34]</sup>.

A nivell del tub digestiu la nicotina presenta diferents efectes segons la part estudiada. A nivell gàstric, s'ha vist que provoca una atenuació dels factors defensius de l'organisme, com reducció de la producció de moc en la mucosa gàstrica, disminució del flux venós gàstric, disminució de les taxes d'eradicació de l'*Helicobacter pylori* i disminució de la secreció del factor de creixement epidèrmic (EGF), de les prostaglandines (PG) i glutatió (GSH), augmentant la incidència d'ulcerogènesi gàstrica i el risc de recidiva. En canvi al còlon, tal i com suggereix l'experiència de l'efecte de la nicotina en la CU, s'ha demostrat que aquesta augmenta la producció de moc i d'òxid nítric juntament a la relaxació secundària de la musculatura circular del còlon i la disminució de substàncies proinflamatòries (citoquines i eicosanòids) <sup>[35]</sup>. A la

MC, el tabac s'ha relacionat amb un pitjor pronòstic i una pitjor qualitat de vida <sup>[3]</sup>. Holdstock i col. van mostrar per primera vegada que els pacients amb MC i fumadors actius, presentaven més recidives, més simptomatologia clínica en forma de més dolor, amb un augment en la probabilitat de requerir ingressos hospitalaris i reseccions intestinals en els pacients amb afectació ileal <sup>[36]</sup>. En un estudi canadenc realitzat posteriorment, amb una mostra de 152 malalts amb MC, es va estimar, que el risc de recidiva en els fumadors era del doble que en els no fumadors <sup>[37]</sup>.

Alguns factors epidemiològics, com el sexe o la localització de la malaltia també influencien l'evolució de la malaltia segons l'hàbit tabàquic. Un dels grups d'investigació que més han treballat en aquest camp, és el de l'hospital Saint Antoine de París. En un dels seus primers estudis que va incloure 400 pacients amb MC amb un recull precís sobre l'hàbit tabàquic i el seguiment posterior per veure el seu efecte en la història de la malaltia <sup>[38]</sup>, van observar com la necessitat d'esteroides i immunomoduladors va ser superior en els fumadors, sense diferències en les reseccions intestinals, excepte en aquells malalts que havien començat a fumar després del diagnòstic de la MC. També van observar, que l'efecte negatiu del tabac era dosi dependent i més marcat en les dones. En estudis realitzats posteriorment pel mateix grup han emfatitzat el pitjor pronòstic de les dones fumadores <sup>[39]</sup>.

Respecte a la localització de la MC alguns estudis han observat una major proporció de malalts fumadors amb afectació ileal que no pas còlica <sup>[40]</sup> i majors requeriments quirúrgics en els fumadors, probablement per l'associació amb major freqüència de localització ileal en aquest grup <sup>[41]</sup>. L'efecte negatiu del tabac podria ser dosi-dependent, amb un risc de pitjor pronòstic amb els fumadors importants. Lindberg i col·laboradors <sup>[42]</sup> en una sèrie de 231 malalts amb MC, va observar que el fumadors importants (superior a 10 cigarretes/dia) presentaven un augment del risc de cirurgia als 5-10 anys

des del diagnòstic comparat amb els no fumadors (OR 1,14 i 1,24, respectivament). En un altre estudi, on es valorà l'efecte de fumar menys de 10 cigarretes al dia, van observar que la proporció de temps durant el seguiment amb activitat de la malaltia era del 37% en els no fumadors, 46% en els que fumaven menys de 10 cigarretes/dia, i 48% en els fumadors importants, amb un percentatge d'hospitalitzacions, intervencions quirúrgiques i tractament immunosupressor significativament superior en el grup dels fumadors <sup>[43]</sup>.

L'hàbit tabàquic, s'ha relacionat amb una inferior prevalència de patró inflamatori, suggerint, que el consum de tabac podria afavorir les complicacions fistulitzant i estenosants <sup>[42,44,45,46]</sup>.

En el cas de la CU, com hem dit anteriorment, la susceptibilitat de patir CU en els fumadors és inferior, amb una OR 0,57, 0,35-0,85 en aquest grup <sup>[47]</sup>, amb una disminució de l'efecte protector al deixar de fumar, observant un augment de patir CU en aquest moment (OR de 3 (1,38-6,51) <sup>[48]</sup>, el que explicaria un segon pic de diagnòstics en edats més avançades <sup>[49]</sup>.

Aldhous i col·laboradors, en una mostra de 499 malalts amb CU amb una recollida precisa de l'hàbit tabàquic i amb un seguiment durant 4 anys van observar que els ex-fumadors al diagnòstic tenien de mitja edat superior (46,5 anys), en comparació amb els fumadors (31,1 anys) i els no fumadors (29,4 anys) i la quantitat de tabac consumit era significativament superior en els ex-fumadors que en els fumadors <sup>[50]</sup>. En el mateix estudi també es va observar, que si bé l'hàbit tabàquic al diagnòstic de la CU no s'associava a l'extensió de la malaltia en aquell moment, el tabac sí que influenciava en la seva evolució, sent més lleu en els fumadors; entre els fumadors actius, aquells que consumien un menor número de paquets/any presentaven una major probabilitat de colitis extensa, dades també reflectides en altres estudis <sup>[51,52]</sup>. Aldhous i col·laboradors,

en un altre estudi, trobaren que l'hàbit tabàquic no s'associava amb la necessitat de colectomia, punt que contradiu l'estudi realitzat per Fraga i col·laboradors al 1997, a on observaven un major risc de colectomies en els malats ex-fumadors i no fumadors, respecte als fumadors <sup>[53]</sup>.

Respecte al sexe i l'hàbit tabàquic, existeixen resultats que suggereixen que, entre els malalts fumadors amb CU, les dones es diagnostiquen en edats més joves, afirmant-se en algun estudi que el factor protector del tabac podria tenir menys efecte en les dones, probablement per una interacció entre les hormones sexuals femenines i el tabac <sup>[50,54]</sup>.

Avui en dia no es coneix la influència del tabac en la resposta a determinats fàrmacs i en el cas de la MII, l'evidència es limita a l'efecte sobre l'infliximab en MC amb resultats contradictoris <sup>[55,56,56,58]</sup>.

## **OBJECTIUS**

### ***Objectiu general***

Avaluar l'efecte del tabaquisme sobre l'eficàcia inicial de les tiopurines en la malaltia inflamatòria intestinal corticodepenent i la seva influència a llarg termini en els pacients amb resposta inicial al fàrmac.

***Objectiu específic*** Avaluar, en pacients amb MC o CU i amb criteris de corticodependència, l'impacte de l'hàbit tabàquic sobre:

- Resposta inicial a tiopurines.
- Proporció de pacients amb intolerància a les tiopurines.
- Necessitat a llarg termini de reintroducció de tractament corticoide en els responedors inicials.



- Necessitat d'introduir tractaments de rescat (agents antiTNF, ciclosporina, cirurgia) en responedors inicials a tiopurines.

## **MATERIAL I MÈTODES**

### ***Pacients***

Es van identificar, a partir de les bases de dades de pacients amb MII dels hospitals Germans Trias i Pujol de Badalona i de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, tots els pacients diagnosticats de MC o CU que havien estat tractats amb tiopurines per criteris de corticodependència .

La inclusió dels pacients es van establir segons els següents criteris de selecció:

- Pacients amb MII (CU o MC) segons els criteris clàssics de Lennard- Jones <sup>[59]</sup>.
- Inici de tiopurines per corticodependència (definida com la recidiva clínica durant la pauta descendent dels esteroides o requerir 2 cursos d'esteroides en el decurs de 6 mesos amb un seguiment mínim de 12 mesos o fins la retirada en cas d'intolerància si això es produïa en els primers 12 mesos des de l'inici del fàrmac.

En els dos centres participants, l'administració de tiopurines s'inicia amb l'administració d'AZA a dosi de 2-2,5 mg/Kg/dia, reservant-se l'ús de MP a aquells malalts que desenvolupen intolerància digestiva a AZA (dolor epigàstric, nàusees, vòmits), hepatotoxicitat lleu o quadre pseudogripal, amb dosis inicials de 1-1,5 mg/Kg/dia. Les dosis de fàrmac només es redueixen en el cas d'efectes secundaris dosi-depenents.

### *Dades clíniques registrades*

Es van revisar totes les històries clíniques. En el cas de l'hàbit tabàquic, si no constava de forma detallada les dades tant a l'inici del tractament amb tiopurines com en el seguiment, es contactà telefònicament amb els pacients per a completar-ne les dades. Es varen registrar les següents variables:

En el moment del diagnòstic de la malaltia:

- Dades demogràfiques (edat, sexe)
- Dades fenotípiques de la MII (extensió -CU-, localització i patró -MC-)
- Hàbit tabàquic

A l'inici del tractament amb tiopurines:

- Hàbit tabàquic expressat en forma de cigarretes/dia i, en el cas de ser ex-fumador, data aproximada de l'abandonament del tabaquisme. Es va definir com a *fumador actiu* el consum de  $\geq 7$  cigarretes per setmana. Es va considerar *ex-fumador* aquell fumador actiu que no havia fumat com a mínim en els 12 mesos precedents.

Als 12 mesos d'iniciar tiopurines:

- *Resposta inicial* definida per la remissió clínica lliure d'esteroides durant un mínim de 6 mesos.
- Efectes adversos a les tiopurines, necessitat de reducció dosi o retirada del fàrmac.
- Hàbit tabàquic expressat amb les mateixes característiques que a l'inici del tractament.

Durant el seguiment posterior a l'any de tractament (només en pacients amb criteris de resposta inicial):

- Hàbit tabàquic expressat amb les mateixes característiques que prèviament.

- Efectes adversos a les tiopurines, necessitat de reducció dosi o retirada del fàrmac.
- Recidives clíniques amb requeriment d'esteroides.
- Requeriment de teràpies de rescat (metrotexat, ciclosporina, agents biològics, cirurgia, altres).
- Aparició de complicacions penetrants o estenosants (en els pacients amb MC)
- Progressió proximal en la CU distal

### *Anàlisi estadística*

Els resultats de l'estadística descriptiva s'expressen com a mediana i interaval interquartil (IIQ) o freqüències. L'estudi univariat per a la resposta inicial i la tolerància de les tiopurines es va realitzar amb el test  $\chi^2$  per a les variables qualitatives i de la t-Student per a les quantitatives. Es va realitzar una anàlisi de regressió logística amb les variables que van assolir una  $P \leq 0.1$  en l'estudi univariat. Totes les anàlisis estadístiques es van realitzar utilitzant el paquet estadístic SPSS 12.0 per a Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## **RESULTATS**

Es van incloure un total de 163 malalts, 60 amb CU i 103 amb MC que havien iniciat tractament amb tiopurines per corticodependència. Les característiques clíniques dels malalts es recullen a la **Taula 4**.

**Taula 4.** Característiques clíniques basals dels malalts

	<b>Total de malalts</b> (n=163)	<b>Malaltia de Crohn</b> (n=103)	<b>Colitis Ulcerosa</b> (n=60)	<b>p</b>
<b>Edat d'inici d'AZA (anys)*</b>	32 (26-41)	30 (25-39)	36 (28-48)	0,017
<b>Sexe masculí</b>	48	46	53	
<b>Antecedents familiar MII</b>	15	17	12	
<b>Fumador actiu</b>				
<i>Al diagnòstic</i>	51	62	33	
<i>Al començament d'AZA</i>	41	56	17	
<i>En el moment de l'enquesta</i>	29	32	21	
<b>Temps entre el diagnòstic de MII i inici d'AZA (mesos)*</b>	52 (9-66)	20 (7-47)	50 (17-106)	<0,0001
<b>MC localització</b>				
<i>L1 / L2 / L3 / +L4</i>		27 / 24 / 41 / 8		
<b>MC patró</b>				
<i>B1 / B2 / B3 / +p</i>		88 / 7 / 5 / 10		
<b>CU extensió</b>				
<i>E1 / E2 / E3</i>			5 / 35 / 60	

\*expressat en freqüències o mediana (interval interquartil)

Tal i com era d'esperar, la major part dels malalts amb MC presentaven un patró inflamatori (88%) amb localització ileo-còlica en el 45% dels casos; el 60% del malalts amb CU presentaven afectació extensa amb només un 5% de casos de proctitis ulcerosa. L'edat a l'inici del tractament amb tiopurines, va resultar ser superior en els pacients amb CU (p=0,017) així com un temps d'evolució de la malaltia més llarg comparat amb els malalts amb MC (p<0,0001) (**Taula 4**). De forma també esperada, la proporció de fumadors actius va ser superior en la MC respecte a la CU tant a l'inici del tractament (62% vs. 33%, P=0.001) com durant el tractament (58% vs. 17%, P<0,0001). La

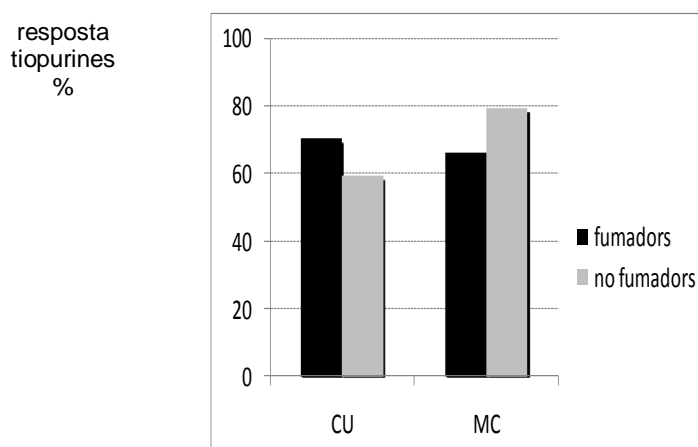
resposta inicial a les tiopurines tal i com es va definir en l'estudi va ser del 57% en els dos grups. La proporció de retirada del fàrmac per intolerància va ser superior en els malalts amb MC que amb CU (18% vs. 7%,  $P=0,058$ ), pel que a l'avaluar la resposta inicial en pacients tolerants i no per intenció de tractar, els pacients amb CU van presentar una taxa de resposta discretament menor. A la **taula 5** es presenten les dades de la resposta a l'AZA.

### ***Impacte del tabaquisme en la resposta inicial a tiopurines***

No es va trobar cap associació entre l'hàbit tabàquic i la resposta a tiopurines, ni de forma global ni quan s'avaluava només en la MC o la CU, tal i com es pot observar a la **Figura 1**.

Donat que en estudis previs s'havia suggerit que l'efecte del tabac podria dependre d'altres factors, es varen realitzar diverses subanàlisis tenint en compte el sexe, la localització de la malaltia (pe. afectació d'ili i còlon, només ili o còlon) o el grau de tabaquisme (número de cigarretes per dia), sense trobar cap associació entre tabaquisme i la resposta al fàrmac. Cap altre factor epidemiològic, demogràfic o clínic es va associar amb la resposta (**Taula 6**).

**Figura 1.** Associació entre hàbit tabàquic i resposta a tiopurines



**Taula 5.** Resposta a azatioprina

	<b>Total de malalts (n=163)</b>	<b>Malaltia de Crohn (n=103)</b>	<b>Colitis Ulcerosa (n=60)</b>
<b>Fumadors actius</b>			
A l'inici AZA	41	56	17
Als 12 mesos amb AZA	33	44	20
<b>Discontinuació per EA</b>	14	18	7
<b>Resposta als 12 mesos</b>			
Tots els malalts (intenció de tractar)	67	57	57
Només els pacients tolerants		72	61

Expressat en freqüències

**Taula 6.** Anàlisi univariada de la resposta a tiopurines

	<b>Resposta (%)</b>	<b>P</b>
<b><i>Colitis Ulcerosa</i></b>		
Fumador actiu (S/N)	70 / 59	0.76
Sexe (M/F)	56 / 65	0.50
Antecedents familiars MII (S/N)	60 / 71	0.89
Extensió CU (S/N)	55 / 70	0.56
<b><i>Malaltia de Crohn</i></b>		
Fumador actiu (S/N)	66 / 79	0.19
Sexe (M/F)	81 / 64	0.09
Antecedents familiar MII (S/N)	83 / 70	0.55
Afectació ileal (S/N)	72 / 81	0.63
Afectació còlon (S/N)	55 / 69	0.55
Afectació aïllada del còlon (S/N)	71 / 65	0.48

### ***Influència del tabaquisme en els responedors a tiopurines***

Els 138 malalts que van presentar resposta inicial a tiopurines van ser seguits una mediana de 96 mesos (IIQ 60-132). Els malalts amb CU van necessitar tractament amb nous cursos d'esteroides en el 39% dels casos y teràpies de rescat en el 19% (ciclosporina, infliximab o colectomia). En els malalts amb MC, la necessitat de nous cursos d'esteroides es van produir en un 32% dels malalts, requerint teràpies de rescat en el 22%, sent el tractament amb agents antiTNF, la teràpia de rescat més freqüent per les dues malalties. En els malalts amb MC, l'hàbit tabàquic actiu es va associar significativament amb el requeriment d'esteroides durant el seguiment (53% vs. 23%,  $P=0,028$ ).

Respecte al desenvolupament de complicacions de la malaltia durant el seguiment, no vàrem observar canvis en l'extensió de la CU. La proporció de pacients amb MC que presentaren complicacions penetrants fou del 20% i estenosants en un 7%, el que va significar canvi de patró de la malaltia en un 22%, però sense diferències segons l'hàbit tabàquic.

### ***Tabaquisme i tolerància a tiopurines***

Un total de 23 dels 163 pacients (14%) van presentar intolerància al fàrmac durant els primers 12 mesos de tractament, precisant la seva retirada. A l'estudi univariat, s'observà una tendència a presentar més efectes secundaris en els fumadors actius, més marcada en els grans fumadors ( $> 10$  cigarretes/dia), en MC i en pacients sense afectació del còlon. Tot i això, a l'estudi multivariat, només el fet de ser fumador actiu es va associar de forma significativa a un major risc de retirada de les tiopurines per efectes secundaris (OR 0,36; 95% CI 0,14-0,93,  $P=0,036$ ).

## DISCUSSIÓ

En els últims anys ha emergit el concepte de la introducció precoç de les teràpies més efectives (immunomoduladors o agents biològics) amb l'objectiu de modificar la història natural de la malaltia i prevenir les complicacions secundàries. En aquest sentit, el disposar de factors que puguin predir la resposta a un determinat fàrmac seria de gran utilitat per a determinar la millor estratègia terapèutica de forma individual ja al diagnòstic de la malaltia.

Malaauradament, encara no disposem de predictors de resposta a tiopurines i només coneixem l'efecte d'alguns factors genètics que influeixen en la seva resposta. Sabem que l'activitat enzimàtica elevada de la TPMT s'ha associat a una menor resposta a l'AZA, segons tres sèries prospectives de malalts amb MII <sup>[60,61,62]</sup>. També s'ha descrit que el polimorfisme d'alguns enzims, com l'aldehid xantin oxidasa podria predir la probabilitat de respondre a l'AZA <sup>[62]</sup> i com el polimorfisme del gen MDR1 també podria estar implicat en la resposta a l'AZA <sup>[63]</sup>. Tots aquests estudis, però, estan realitzats en grups heterogenis de malalts, amb inclusió de malalts amb MC i CU, diferents indicacions per les tiopurines i amb poca precisió en la definició de la resposta. Fraser i col·laboradors, en una de les sèries més llargues de pacients tractats amb tiopurines, va observar que el fet de patir CU i en edats més avançades, són predictors de bona resposta i que l'afectació còlica en els malalts amb MC afavoreix la remissió <sup>[22]</sup>. Aquests resultats es confirmaren parcialment en un estudi prospectiu i controlat, realitzat pel grup francès de MII (GETAID), a on comparaven el tractament amb AZA i AZA més tractament biològic en malalts amb MC corticodepenent; en l'estudi de



factors associats a resposta, només l'afectació del còlon i les edats joves van demostrar ser predictors de resposta a l'AZA <sup>[64]</sup>.

Respecte a les possibles diferències de resposta a AZA entre els malalts amb MC o amb CU, només es disposa de les dades de dos estudis que no van trobar diferències entre les dues malalties <sup>[65,14]</sup>.

L'associació entre MII i tabac es va suggerir per primera vegada al 1982, per Harris i col·laboradors arran d'un estudi on van observar una menor proporció de fumadors entre els malalts amb CU respecte a la població general <sup>[24]</sup> i no va ser fins a uns anys més tard, en que es va publicar un estudi en malalts amb MC que mostrava una proporció de fumadors al diagnòstic molt superior a la taxa de fumadors de la població general <sup>[31]</sup>. Aquestes troballes s'han reproduït en múltiples estudis posteriors i la relació entre tabaquisme actiu i risc de desenvolupar MC o CU ha quedat establert de forma definitiva en dues meta-anàlisis recents <sup>[66,67]</sup>.

En la nostra sèrie novament la proporció de fumadors és considerablement superior entre els malalts amb MC que en els malalts amb CU. Això podria ser inclús més marcat al tractar-se de pacients seleccionats, amb una evolució més tòrpida o agressiva (malaltia corticodepenent), potser per efecte de l'hàbit tabàquic. Malgrat això, el nombre de pacients amb MC fumadors durant el seguiment només es redueix en un 12% a l'any d'iniciar les tiopurines tot i l'èmfasi que es fa des de les consultes monogràfiques de MII sobre la necessitat d'abandonar l'hàbit tabàquic en els malalts amb MC. Això suggereix que serien necessàries mesures més efectives per a aconseguir l'abandonament del l'hàbit tabàquic en els pacients amb MC.

Existeixen pocs estudis a la literatura que hagin avaluat l'efecte del tabac sobre l'eficàcia dels fàrmacs en la MII i els estudis disponibles es centren bàsicament en l'efecte del tabac sobre l'eficàcia d'infliximab en el tractament de la MC. Aquest interès neix d'una necessitat de trobar factors indicadors de resposta a uns fàrmacs no exemptes d'efectes secundaris i d'elevat cost econòmic.

En una revisió recent on s'analitzaven els cinc estudis publicats fins al moment, dos suggerien una pitjor resposta a l'infliximab en els pacients fumadors mentre que en els tres restants no trobaven cap associació entre tabaquisme actiu i eficàcia. En el que sí coincidien tots els estudis, era en indicar que la dosi de tabac semblava associar-se a una pitjor resposta al fàrmac <sup>[68]</sup>. Això reforçaria la troballa del grup de l'hospital Saint Antonie de París que observà una pitjor evolució clínica en els malalts amb MC que consumien més de 15 cigarretes al dia <sup>[38]</sup>.

L'estudi realitzat pel nostre grup és el primer en avaluar l'efecte del tabac sobre la resposta terapèutica de les tiopurines. Tant el disseny retrospectiu com el tamany de la mostra, sobretot en el grup amb CU, són les principals limitacions del present estudi, tot i que la uniformitat en la indicació del fàrmac i la acurada definició de la resposta reforcen els resultats. Malgrat la resposta en els malalts amb MC no fumadors i la dels fumadors amb CU eren lleugerament superiors, no vàrem trobar significació estadística entre hàbit tabàquic i l'èficàcia terapèutica inicial, tant en MC com en CU. La relació entre AZA i hàbit tabàquic s'ha estudiat en altres situacions clíniques, amb resultats contradictoris. En el cas de la prevenció de recurrència postquirúrgica en pacients amb MC, un estudi retrospectiu que va incloure més de 300 pacients amb MC sotmesos a resecció ileal, va concloure que els dos únics factors predictors independents de recurrència eren el tabaquisme i el tractament amb AZA <sup>[69]</sup>. En canvi, a l'avaluar el risc

de recidiva després de la retirada de l'AZA, contràriament al que podríem esperar, el tabaquisme actiu s'associà a un major temps per a la recidiva segons dos estudis francesos independents <sup>[70,71]</sup>.

Alguns estudis han suggerit que l'efecte del tabac en la MC és més marcat en les dones <sup>[38,39]</sup>, en els grans fumadors <sup>[42,43]</sup> i que es òrgan específic <sup>[72]</sup>. En el nostre estudi, la realització de múltiples subanàlisis combinant sexe, localització de la malaltia (còlica amb afectació ileal, afectació còlica o ileal aïllades) la presència d'antecedents familiars, o el tipus de patró i l'extensió de la malaltia (no fumador, fumador, fumador sever (>10 cig/dia) no ha mostrat cap correlació significativa.

També vam estudiar la necessitat de nous cursos de corticoides i teràpies de rescat i el desenvolupament de complicacions o augment d'extensió de la malaltia, en aquells pacients que van presentar resposta inicial a tiopurines sense trobar diferències significatives entre els malalts amb CU però observant com els malalts amb MC que continuaven fumant requerien més cursos de corticoides que els no fumadors ( $p=0,02$ ). Tenint en compte que el seguiment d'aquest malalts va ser de més de cinc anys de mediana, l'efecte perjudicial del tabac en els malalts responedors AZA es podria considerar com a moderat, donat que no es va associar a un augment en el risc de complicacions estenosants ni penetrants ni a una major necessitat de teràpies de rescat (canvi d'immunomoduladors, agents biològics o cirurgia). En aquest sentit, les nostres dades coincidrien amb Cosnes i col·laboradors quan afirmen que l'efecte perjudicial del tabac en MC pot quedar neutralitzat per la teràpia immunomoduladora <sup>[38]</sup>.

Les taxes de retirada d'AZA per toxicitat en malalts amb MII són molt variables, des d'un 28% a la sèrie de Fraser al 2002 incloent tant malalts amb MC com amb CU <sup>[23]</sup> fins el 9,3% a la revisió realitzada per Sandborn en malalts amb MC tractats amb AZA

per induir la remissió <sup>[17]</sup>, del 5,8% durant el manteniment de la remissió <sup>[16]</sup> o del 16% en malalts amb CU <sup>[73]</sup>. En la nostra sèrie, les xifres d'intolerància a l'AZA han estat del 18% a la MC i del 7% a la CU, associada l'aparició d'efectes adversos i retirada del tractament de forma independent a l'hàbit tabàquic en l'anàlisi multivariada. Com a conseqüència d'aquesta major proporció de toxicitat en els malalts amb MC, en l'anàlisi per intenció de tractar això comporta una clara reducció en l'eficàcia del tractament en els malalts amb MC. No tenim explicació per aquest fenomen, però resultats similars han estat obtinguts en el registre ENEIDA (registre nacional de pacients amb MII a Espanya promogut per GETECCU -grup espanyol per l'estudi de Crohn i CU- en l'estudi sobre la toxicitat associada a tiopurines realitzada per Chaparro i col·laboradors, amb una major proporció en els malalts amb MC comparat amb els de CU. Malauradament, no trobem en aquest registre una descripció acurada de l'hàbit tabàquic a l'inici del tractament de l'azatioprina <sup>[74]</sup>.

Per tant i a modus de conclusió, l'hàbit tabàquic no sembla influir en la resposta a les tiopurines en els malalts amb CU i MC corticodepenents. Tot i això, el tabaquisme actiu podria tenir un cert impacte en l'aparició d'efectes adversos secundaris que obligarien a la suspensió del tractament i que aquells malalts amb MC amb persistència de l'hàbit tabàquic presentarien més risc de recidives amb necessitat d'esteroides. Per tots aquests motius, creiem que la insistència sobre la recomanació de la suspensió de l'hàbit tabàquic en aquestes situacions clíniques comportarien beneficis importants pels pacients.

## BIBLIOGRAFIA

1. Scaldaferri F, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: progress and current concepts of etiopathogenesis. *J Dig Dis* 2007; 8: 171-178.
2. Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: The role of environmental factors. *Autoimmunity Rev* 2004; 3: 390-400.
3. Birrenbach T, Bocker U. Inflammatory bowel disease and smoking. A review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflam Bowel Dis* 2004; 10: 848-850.
4. Mendoza J.L, Lana R., Díaz-Rubio M..Definiciones y manifestaciones clínicas generales. En: Gassull MA, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A, editores. *Enfermedad inflamatoria intestinal*. Madrid: Aran; 2007. p. 22.
5. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus Jr EV, Peña AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhart AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF. Toward an integrated clinical, molecular, and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 (Suppl A): 5-36.
6. Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of The American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1371-1385.
7. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2: 1041-1048.

8. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, Jesdinsky H. European cooperative Crohn's Disease Study. Results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; 86: 249-266.
9. Franchimont D, Kino T, Galon J, Meduri GU, Chrousos G. Glucorticoids and inflammation revisited: The state of the art. *Neuroimmunomodulation* 2003; 10: 247-260.
10. Fauci A, Dale D, Balow J. Glucocorticosteroid therapy: Mechanism of action and clinical consideration. *Ann Intern Med* 1976; 84: 304-315.
11. Zimmerman MJ, Jewell DP. Cytokines and mechanism of action of glucorticoids and aminosaliclates in the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Aliment Pharm Ther* 1996; 10 (Supl. 2): 93-99.
12. Van Ierssel Aj, Van der Sluys Veer A, Verspaget HW, Griffioen G, VanHogezand RA, Lamers CB. Budesonide and prednisolone suppress peripheral blood natural killer cells in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 173-178.
13. Faubion WA Jr, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population based study. *Gastroenterology* 2001; 121: 255-260.
14. Saibeni S, Virgilio T, D'Inca R, Spina L, Bortoli A, Paccagnella M, Peli M, Sablich R, Meucci G, Colombo E, Benedetti G, Girelli CM, Casella G, Grasso G, de Franchis R, Vecchi M. The use of thiopurines for the treatment of inflammatory bowel diseases in clinical practice. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 814-820.

15. Cara CJ, Pena AS, Sans M, Rodrigo L, Guerrero-Esteo M, Hinojosa J, García-Paredes J, Guijarro LG. Reviewing the mechanism of action of thiopurine drugs: towards a new paradigm in clinical practice. *Med Sci Monit* 2004; 10: 247-254.
16. Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD000067.
17. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000545.
18. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 47-53.
19. Ardizzone S, Molteni P, Imbesi V, Bollani S, Bianchi Porro G. Azathioprine in steroid-resistant and steroid-dependent ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 330-333.
20. Hinojosa del Val J. Farmacología de la enfermedad inflamatoria intestinal. En: Gassull MA, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A. editores. *Enfermedad inflamatoria intestinal*. Madrid: Aran; 2007. p. 216.
21. Sandborn WJ. Rational dosing of azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2001; 48: 591-592.
22. Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, Peppercorn MA, Thisted RA, Cohen RD, Present DH. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. *Gastroenterology*. 2004; 127: 723-729.

23. Steinhart AH, Baker JP, Brzezinski A, Prokipchuk EJ. Azathioprine therapy in chronic ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol.* 1990; 12: 271-275.
24. Ardizzone S, Molteni P, Imbesi V, Bollani S, Bianchi Porro G. Azathioprine in steroid-resistant and steroid-dependent ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol.* 1997; 25: 330-333.
25. Paoluzi OA, Pica R, Marcheggiano A, Crispino P, Iacopini F, Iannoni C, Rivera M, Paoluzi P. Azathioprine or methotrexate in the treatment of patients with steroid-dependent or steroid-resistant ulcerative colitis: results of an open-label study on efficacy and tolerability in inducing and maintaining remission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16: 1751-1759.
26. Lopez-Sanroman A, Bermejo F, Carrera E, Garcia-Plaza A. Efficacy and safety of thiopurinic immunomodulators (azathioprine and mercaptopurine) in steroid-dependent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20: 161-166.
27. Mantzaris GJ, Sfakianakis M, Archavlis E, Petraki K, Christidou A, Karagiannidis A, Triadaphyllou G. A prospective randomized observer-blind 2-year trial of azathioprine monotherapy versus azathioprine and olsalazine for the maintenance of remission of steroid-dependent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol;* 99: 1122-1128.
28. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: A 30 year review. *Gut* 2002; 50: 485-489.
29. Lowry PW, Franklin CL, Weaver AL, Pike MG, Mays DC, Tremaine WJ, Lipsky JJ, Sandborn WJ. Measurement of thiopurine methyltransferase activity and azathioprine metabolites in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2001; 49: 665-670.



30. Harries AD, Baird A, Rhodes J. Non-smoking: a feature of ulcerative colitis. *Br Med J* 1982; 284:706.
31. Somerville KW, Logan RF, Edmond M, Langman MJ. Smoking and Crohn's disease. *Br Med J* 1984; 289: 954-956.
32. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1841-1854.
33. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1462-1471.
34. Thomas GA, Rhodes J, Ingram JR Mechanisms of disease: nicotine--a review of its actions in the context of gastrointestinal disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2: 536-544.
35. Wu WK, Cho CH. The pharmacological actions of nicotine on the gastrointestinal tract. *J Pharmacol Sci* 2004; 94: 348-358.
36. Holdstock G, Savage D, Harman M, Wright R. Should patients with inflammatory bowel disease smoke?. *Br Med J* 1984; 288: 362.
37. Timmer A, Sutherland LR, Martin F. Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn's disease: the Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology* 1998; 114: 1143-1150.
38. Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Le Quintrec Y, Gendre JP. Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996; 110: 424-431.

39. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* 2001; 120: 1093-1099.
40. Bustamante M, Nos P, Hoyos M, Hinojosa J, Molés JR, García-Herola A, Berenguer J. Relationship between smoking and colonic involvement in inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig* 1998; 90: 833–840.
41. Aldhous MC, Drummond HE, Anderson N, Smith LA, Arnott ID, Satsangi J. Does cigarette smoking influence the phenotype of Crohn's disease? Analysis using the Montreal classification. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 577-588.
42. Lindberg E, Jarnerot G, Huitfeldt B. Smoking in Crohn's disease: effect on localisation and clinical course. *Gut* 1992; 33: 779–782.
43. Seksik P, Nion-Larmurier I, Sokol H, Beaugerie L, Cosnes J. Effects of light smoking consumption on the clinical course of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 734-741.
44. Picco MF, Bayless TM. Tobacco consumption and disease duration are associated with fistulizing and stricturing behaviors in the first 8 years of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 363-368.
45. Louis E, Michel V, Hugot JP, Reenaers C, Fontaine F, Delforge M, El Yafi F, Colombel JF, Belaiche J. Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut* 2003; 52: 552–557.
46. Lakatos PL, Czegledi Z, Szamosi T, Banai J, David G, Zsigmond F, Pandur T, Erdelyi Z, Gemela O, Papp J, Lakatos L. Perianal disease, small bowel disease, smoking, prior steroid or early azathioprine/biological therapy are predictors of

- disease behavior change in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3504-3510.
47. Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 481-496.
  48. Abraham N, Selby W, Lazarus R, Solomon M. Is smoking an indirect risk factor for the development of ulcerative colitis? An age- and sex-matched case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 139-146.
  49. Regueiro M, Kip KE, Cheung O, Hegazi RA, Plevy S. Cigarette smoking and age at diagnosis of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 42-47.
  50. Aldhous MC, Drummond HE, Anderson N, Baneshi MR, Smith LA, Arnott ID, Satsangi J. Smoking habit and load influence age at diagnosis and disease extent in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 589-597.
  51. Mokbel M, Carbonnel F, Beaugier L, Gendre JP, Cosnes J. Effect of smoking on the long-term course of ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin Biol* 1998; 22: 858-862.
  52. Green JT, Rhodes J, Ragunath K, Thomas GA, Williams GT, Mani V, Feyerabend C, Russell MA. Clinical status of ulcerative colitis in patients who smoke. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1463-1467.
  53. Fraga XF, Vergara M, Medina C, Casellas F, Bermejo B, Malagelada JR. Effects of smoking on the presentation and clinical course of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol* 1997; 9: 683-687.

54. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Afchain P, Beaugerie L, Gendre JP. Gender differences in the response of colitis to smoking. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 41-48.
55. Arnott ID, McNeill G, Satsangi J. An analysis of factors influencing short-term and sustained response to infliximab treatment for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1451-1457.
56. Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, Katz J, Hammel JP, Lashner BA, Brzezinski A. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 707-713.
57. Vermeire S, Louis E, Carbonez A, Van Assche G, Noman M, Belaiche J, De Vos M, Van Gossum A, Pescatore P, Fiasse R, Pelckmans P, Reynaert H, D'Haens G, Rutgeerts P; Belgian Group of Infliximab Expanded Access Program in Crohn's Disease. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2357-2363.
58. Fefferman DS, Lodhavia PJ, Alsahli M, Falchuk KR, Peppercorn MA, Shah SA, Farrell RJ. Smoking and immunomodulators do not influence the response or duration of response to infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 346-351.
59. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24 (Suppl 170): 2-6.
60. Ansari A, Arenas M, Greenfield SM, Morris D, Lindsay J, Gilshenan K, Smith M, Lewis C, Marinaki A, Duley J, Sanderson J. Prospective evaluation of the pharmacogenetics of azathioprine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 973-983.

61. Cuffari C, Dassopoulos T, Turnbough L, Thompson RE, Bayless TM. Thiopurine methyltransferase activity influences clinical response to azathioprine in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 410-417.
62. Smith MA, Marinaki AM, Arenas M, Shobowale-Bakre M, Lewis CM, Ansari A, Duley J, Sanderson JD. Novel pharmacogenetic markers for treatment outcome in azathioprine-treated inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 375-384.
63. Mendoza JL, Urcelay E, Lana R, Martín MC, López N, Guijarro LG, Mayol JA, Taxonera C, de la Concha EG, Peña AS, Díaz-Rubio M. MDR1 polymorphisms and response to azathioprine therapy in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 585-590.
64. Lémann M, Mary JY, Duclos B, Veyrac M, Dupas JL, Delchier JC, Laharie D, Moreau J, Cadiot G, Picon L, Bourreille A, Sobahni I, Colombel JF. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gastroenterology* 2006; 130: 1054-1061.
65. Gisbert JP, Niño P, Cara C, Rodrigo L. Comparative effectiveness of azathioprine in Crohn's disease and ulcerative colitis: prospective, long-term, follow-up study of 394 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 228-238.
66. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1841-1854.

67. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galanadiuk S. Y. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81: 1462-1471.
68. Mansour A Parsi, MD. Does smoking decrease the response to infliximab in patients with Crohn's disease? *Inflamm Bowel Dis* 2008;14 (Suppl 2): S18-S19.
69. Papay P, Reinisch W, Ho E, Gratzner C, Lissner D, Herkner H, Riss S, Dejaco C, Miehsler W, Vogelsang H, Novacek G. The Impact of Thiopurines on the Risk of Surgical Recurrence in Patients With Crohn's Disease After First Intestinal Surgery. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1158-1164.
70. Treton X, Bouhnik Y, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, Cosnes J, Lemann M; Groupe D'Etude Therapeutique Des Affections Inflammatoires Du Tube Digestif (GETAID). Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission: a high risk of relapse. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 80-85.
71. Sokol H, Seksik P, Nion-Larmurier I, Vienne A, Beaugerie L, Cosnes J. Current smoking, not duration of remission, delays Crohn's disease relapse following azathioprine withdrawal. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 362-363.
72. Karban A, Eliakim R. Effect of smoking on inflammatory bowel disease: is it disease or organ specific? *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2150-2152.
73. Sood A, Midha V, Sood N, Bansal M. Long term results of use of azathioprine in patients with ulcerative colitis in India. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7332-7336.
74. Chaparro M, Ordás I, Cabré E, García V, Bastida G, Peñalva M, Gomollón F, García-Planella E, Merino O, Gutiérrez A, Esteve M, Andreu M, Vázquez N, Hinojosa J, Vera I, Muñoz F, Mendoza JL, Cabriada JL, Montoro MA, Barreiro

M, Ceña G, Saro C, Aldeguer X, Barrio J, Maté J, Gisbert JP. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: Long-term follow-up study of 3,900 patients. J Crohn Colitis 2010; 4: S85.

## **COMUNICACIONS I PUBLICACIONS DERIVADES:**

### ***Comunicacions***

“Influència del tabac en la resposta a Azatioprina en la malaltia inflamatòria intestinal corticodepenent”. Carrión S, Garcia-Planella E, Mañosa M, Gordillo J, Cabré E, Poca M, Domènech E, Guarner C.

- XVIII Congrés de la Societat Catalana de Digestologia. Gener 2009.
- XII Reunión de la Asociación Española de Gastroenterología. Març 2009 “
- 4<sup>rd</sup> ECCO Congress. Hamburg (Alemanya). Febrer 2009.
- Digestive Disease Week 2009. AGA (Chicago).

### ***Publicació***

- "Smoking status and response to thiopurines in steroid-dependent inflammatory bowel disease". Inflamm Bowel Dis 2010 [Epub ahead of print].

